UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1973 — N°.....

TOXOPLASMOSE ET HEMOLYMPHORETICULOPATHIES MALIGNES

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le ..... juin 1973

par

AKACEM Omar

Né le 28 Mars 1945 à ADRAR (Saoura)

Membres du Jury

MM.	A. AIT-KHALED	Professeur (Maladies Infectieuses).....	PRESIDENT
	J. THOMAS	Maitre de Conférences Agrégé (Médecine Générale)...	JUGES
Mme	O. GAUDIN	Maitre de Conférences Agrégée (Microbiologie).....	
Mme	F. BOULAHBAL	Maitre de Conférences Agrégée (Microbiologie).....	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547002_0019

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1973 — N°.....

TOXOPLASMOSE ET HEMOLYMPHORETICULOPATHIES MALIGNES

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le ..... juin 1973

par

AKACEM Omar

Né le 28 Mars 1945 à ADRAR (Saoura)

Membres du Jury

MM.	A. AIT-KHALED	Professeur (Maladies Infectieuses).....	PRESIDENT
	J. THOMAS	Maitre de Conférences Agrégé (Médecine Générale)...	JUGES
Mme	O. GAUDIN	Maitre de Conférences Agrégée (Microbiologie).....	
Mme	F. BOULAHBAL	Maitre de Conférences Agrégée (Microbiologie).....	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

S E R M E N T d'H I P P O C R A T E

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

JE DEDIE CETTE THESE :

A la mémoire de mon Père

Sa vie d'homme intègre et sa sagesse resteront pour nous le plus bel exemple.

A la mémoire de ma mère,

faible témoignage de ma profonde affection
et de mon affectueux attachement.

A mes frères

A mes soeurs

A mes Oncles et Tantes

avec mon affection la plus sincère

A toute ma famille.

A tous mes amis

A NOTRE MAITRE et PRESIDENT DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. AIT-KHALED

Professeur (Maladies Infectieuses.)

Il nous fait le grand honneur de présider le Jury de notre thèse.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre très respectueuse gratitude et notre fidèle attachement.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur THOMAS J.

Maître de Conférences Agrégé (MEDECINE GENERALE)

Dans la réalisation de ce travail. Nous avons trouvé, auprès de lui le meilleur accueil et la meilleure aide.

Nous avons apprécié la grande bienveillance qu'il nous a toujours témoignée et les conseils précieux qu'il nous a prodigués tout au long de ce travail.

Nous ne pouvons que bien imparfaitement lui exprimer ici notre vive reconnaissance et notre respectueux attachement.

Madame GAUDIN (C)

Maitre de Conférence Agrégée (MICROBIOLOGIE)

Nous avons apprécié ses grandes qualités humaines et sa rigueur scientifique .

Elle nous a toujours reçu avec un sourire encourageant et n'a épargné aucun effort pour nous aider.

Nous sommes heureux de la compter aujourd'hui parmi nos juges.

Madame F. BOULAHBAL

Maître de conférences Agrégée (MICROBIOLOGIE)

Elle nous a fait l'honneur de juger notre travail.

Nous tenons à lui exprimer ici notre reconnaissance.

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine

A nos Maîtres des Hopitaux

En témoignage de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous ont donné.

S O M M A I R E

pages

I - INTRODUCTION .....; 1

II- REVUE DE LA LITTERATURE .....: 4

- considérations concernant le diagnostic ..: 5

- considérations concernant la thérapeutique: 8

- considérations concernant les rapports existant entre la toxoplasmose et les hemopathies...: 10

III - PRESENTATION DES OBSERVATIONS .....: 19

IV - COMMENTAIRES .....: 27

A) Difficultes de diagnostic de la toxoplasmose.27

B) Fréquence de l'association de la toxoplasmose avec les hémolymphoréticulopathies malignes et les cancers.....: 41

C) Etude des rapports entre les deux maladies..: 45

D) Traitement .....: 51

V - CONCLUSIONS .....: 57

VI - BIBLIOGRAPHIE .....: 61

INTRODUCTION

La survie prolongée et même la guérison de certaines hémolymphoréticulopathies malignes et de certains cancers est aujourd'hui une ambition raisonnable. Mais la prolongation même de l'affection maligne, la thérapeutique utilisée pour parvenir à ce résultat permettent l'apparition de certaines complications autrefois moins fréquentes en raison de la brièveté de l'évolution. Au premier rang de ces complications se situent les infections. Parmi elle la toxoplasmose a probablement une place importante.

La toxoplasmose est une parasitose causée par un protozoaire de la classe des sporozoaires: Toxoplasma gondii. C'est une anthropozoonose atteignant l'homme et de nombreux animaux.

o o

o

La survenue d'une toxoplasmose au cours de l'évolution d'une hémolymphoréticulopathie maligne pose deux problèmes:

1°) D'abord celui de son diagnostic: il est nécessaire de rechercher les arguments cliniques, hématologiques et anatomo-pathologiques qui peuvent faire soupçonner cette parasitose.

.../...

En pratique c'est la mise en évidence du parasite et, beaucoup plus souvent, celle des anti-corps spécifiques dont il provoque l'apparition, qui constituent les seuls arguments valables.

La difficulté provient du fait que la toxoplasmose est une parasitose qui survient de façon très fréquenté dans une population et laisse persister dans le sang du sujet un taux résiduel d'anti-corps. Il est alors malaisé de savoir si ceux-ci traduisent la sequelle sérologique d'une infection ancienne ou l'apparition d'une infection nouvelle.

Il faut également se rappeler que dans certains cas la toxoplasmose prend l'aspect d'une maladie aigue sévère et parfois mortelle. C'est le cas notamment chez des malades présentant également une hemolymphoréticulopathie maligne ou un cancer. Les troubles entrainés par la parasitose ne doivent pas être attribués à l'affection maligne.

2°) Celui de son traitement qui pose encore des difficultés.

* o
o * o

.../...

-L'association d'une toxoplasmose et d'une hémolymphoréticulopathie maligne fait également poser la question des rapports entre ces deux maladies:

1°) Il est probable que les affections malignes et leur traitement favorisent l'apparition de cette infection.

2°) Quand au rôle facilitant de la parasitose dans l'apparition et la localisation de certaines lymphoréticulopathies malignes il peut être envisagé grâce à la recherche d'observations privilégiées.

L'observation de deux malades nous a amenés à faire la synthèse de travaux dans lesquels nous avons cherché les éléments de réponse à ces questions.

REVUE DE LA LITTERATURE

Plusieurs auteurs,se sont déjà intéressés à cette association d'une parasitose et d'une maladie maligne.Ils insistent sur les difficultés de diagnostic et les modalités de la thérapeutique. Ils en étudient la fréquence, les aspects cliniques et immunologiques.

I°/ CONSIDERATIONS CONCERNANT LE DIAGNOSTIC

La plupart des auteurs s'accordent d'une part, sur la similitude des aspects cliniques de la Toxoplasmose et de certaines hémopathies malignes, d'autre part, sur les difficultés de diagnostic aussi bien clinique qu'histologique.

J. Chauvergne estime, à propos d'un cas d'association d'une maladie de Hodgkin et d'une toxoplasmose (10) , qu'il n'existe sur le plan clinique aucun signe permettant de les différencier. Il souligne également la difficulté du diagnostic histologique; d'ailleurs plusieurs publications rapportent des cas où une erreur a été commise. La possibilité d'association de ces deux affections, parfois difficiles à différencier, doit rendre extrêmement prudent dans l'affirmation d'une toxoplasmose isolée, et faire penser à l'hémopathie maligne même quand la sérologie incite à porter un diagnostic de bénignité.

Dans un autre article (7), cet auteur ajoute que la très longue survie après irradiation large de certains cas de maladies de Hodgkin, (dépassant 10 et 15 ans) doit faire soulever le problème de la curabilité possible de cette affection. Une telle notion pour être admise, exige que soit levée toute incertitude du diagnostic. La toxoplasmose acquise figure en effet parmi les affections qui peuvent réaliser des aspects

.../...

histologiques très proches de ceux d'une lymphogranulomatose maligne. Les problèmes soulevés, qui peuvent être complexes et délicats à résoudre, sont rendus plus difficiles encore par la possibilité d'une association.

Puisque le diagnostic histologique entre toxoplasmose et lymphogranulomatose maligne est parfois incertain et que l'association des deux affections est possible, il est évident qu'il faut être prudent avant d'affirmer qu'il s'agit d'une toxoplasmose isolée et qu'il convient de penser à la possibilité de cette parasitose à l'origine d'une adénopathie suspecte de malignité. J.Chauvergne inciste donc sur la nécessité de la pratique systématique d'une sérologie toxoplasmique chaque fois que le diagnostic de maladie de Hodgkin est invoqué ou posé. Cette sérologie, permet d'une part d'orienter le diagnostic quand l'examen histologique ne peut aboutir à des conclusions formelles de malignité, et d'autre part, de déceler l'association qui pourrait passer inaperçue alors que la parasitose requiert une thérapeutique particulière.

J.P. Escande étudie également le problème de la toxoplasmose acquise au cours des maladies malignes (12). Il pense que la symptomatologie de la toxoplasmose, pose des problèmes de diagnostic avec certaines lymphoréticulopathies . Dans la mesure où le pronostic et le traitement sont différents,

.../...

il est de première importance de savoir distinguer ces affections. Or, certaines ambiguités anatomopathologiques et sérologiques sont possibles. C'est ainsi, que dans certains cas de toxoplasmose l'aspect du ganglion a fait porter à des anatomopathologistes le diagnostic de maladie maligne. D'un autre côté, il n'est pas rare de découvrir chez des sujets atteints de maladies ganglionnaires malignes ou de leucémie, des tests sérologiques de toxoplasmose positifs à des taux très élevés.

Pour Barlotta (1) le pléiomorphisme cellulaire d'une adénite toxoplasmique est identique à celui rencontré dans d'autres réactions inflammatoires. Il peut également être confondu avec un lymphome en particulier une maladie de Hodgkin.

De même Routier (28) estime que la toxoplasmose peut entrainer au niveau des ganglions un aspect histologique difficile à différencier, soit d'une réticulose histiomonocytaire soit d'une forme atypique de maladie de Hodgkin. L'existence de rares cas d'affections malignes associés à la toxoplasmose rend le diagnostic à peu près impossible ; seule l'évolution affirmera le diagnostic de malignité.

Enfin, Lemaire écrit, dans une publication consacrée aux aspects ganglionnaires et sanguins de la toxoplasmose acquise (22), que l'apparition chez un adolescent ou un adulte jeune d'une asthénie, d'un état sub fébrile et de polyadénopathies inégales, surtout si les réactions tuberculiniques

.../...

sont négatives, autorise des hypothèses inquiétantes, malgré le caractère habituellement normal de la V.S. . Ces inquiétudes ne sont pas toujours levées par l'étude cytologique ou même histologique. En effet, dans certains cas l'excessive exubérance de l'hyperplasie réticulaire et la désorganisation plus ou moins marquée de la structure ganglionnaire prolongent l'incertitude. Il en est ainsi, dans l'observation d'un malade présentant de multiples adénopathies dont l'étude histologique fait d'abord envisager une réticulose histiocytaire maligne. Dans les cas incertains il est indispensable d'attendre avant d'acquérir la conviction de la bénignité. En effet, on doit garder à l'esprit la hantise de l'association possible d'une lymphopathie maligne à la toxoplasmose acquise, en raison de la fréquence de la maladie de Hodgkin chez l'adulte jeune. De même, au cours de l'évolution d'une hémopathie ou d'une lymphopathie, certains accidents évolutifs peuvent être rattachés à la survenue d'une toxoplasmose.

II°/ CONSIDERATIONS CONCERNANT LA THERAPEUTIQUE

Les auteurs insistent sur la nécessité d'un diagnostic précoce de la toxoplasmose au cours des hémopathies malignes, car le traitement des deux affections est différent. Il existe en outre la possibilité d'une aggravation de la toxoplasmose traitée trop tardivement chez ces malades porteurs d'affections malignes (1).

.../...

Il est difficile d'évaluer les résultats du traitement de la toxoplasmose compliquant une affection maligne . L'évolution de la maladie peut être stoppée si le diagnostic est fait avant l'apparition d'un syndrome neurologique important. L'atteinte sévère du S.N.C., des poumons et du myocarde dans les cas rapportés est tenus pour responsable de la mort. Afin de pouvoir évaluer les résultats de la thérapeutique de la toxoplasmose il est nécessaire d'étudier un nombre plus important de malades.

L'appréciation de l'amélioration clinique après traitement, chez un malade présentant un lymphome et une toxoplasmose est rendue malaisée par la toxicité des drogues, et par la diversité des localisations d'un lymphome généralisé.

Harold (18), pense que le nombre relativement important d'affections néoplasiques compliqué de toxoplasmose, rapporté au cours de ces dernières années, doit faire rechercher l'association d'une toxoplasmose chaque fois qu'une fièvre inexpliquée apparait chez un malade atteint d'une affection néoplasique, surtout si elle est accompagnée de signes neurologiques. On peut espérer qu'un traitement précoce empêchera la dissémination de l'infection.

.../...

III°/ CONSIDERATIONS CONCERNANT LES RAPPORTS EXISTANT ENTRE LA TOXOPLASMOSE ET LES HEMOPATHIES.

a) Fréquence de l'association:

L'association de la toxoplasmose et des hémopathies malignes est relativement rare, d'après les différents commentaires relevés dans la littérature. Cependant, cet avis n'est pas partagé par tous les auteurs et certains la considèrent au contraire comme fréquente.

Pour J.Chauvergne (7) ,l'association est rare si l'on en juge par le petit nombre de cas publiés. Le plus souvent, il s'agit d'hématosarcomes: lymphosarcomes, réticulosarcomes et surout maladies de Hodgkin. Plus rarement, la toxoplasmose complique une leucémie: leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoïde chronique, leucémie aigue lymphoblastique et myéloblastique.

A l'occasion de la présentation d'un cas de toxoplasmose avec maladie de Hodgkin (10), ce même auteur écrit que l'association n'est rapportée que huit fois dans la littérature.

Lelong et Coll., sur 227 observations de toxoplasmose n'ont observé qu'une seule association à une lymphogranulomatose. Cette observation unique ne permet pas de déterminer, si les circonstances de survenue ou la nature de l'infection toxoplasmique présentent un caractère particulier.

.../...

Un autre auteur, Fiere est du même avis, et écrit dans une publication sur la "toxoplasmose intracérébrale au cours d'une maladie de Hodgkin d'évolution grave", (13) que l'association est relativement rare puisqu'on ne trouve dans la littérature que neuf observations (jusqu'en Novembre 1969) dont deux à localisation cérébrale. La toxoplasmose, peut également être associée à des leucémies aigues myéloblastiques ou lymphoblastiques.

Pour d'autres auteurs au contraire, cette association est assez fréquente. C'est l'opinion de Harold qui insiste dans une publication "toxoplasmose complication des affections malignes" (18), sur la fréquence de la toxoplasmose chez les malades atteints de lymphome ou de leucémies. Il ajoute que si la fréquence réelle n'est pas connue, il est néanmoins peu probable que l'association de cette maladie à des affections malignes soit une simple coincidence.

Barlotta (1) estime également que la toxoplasmose est rencontrée assez souvent au cours des lymphomes et des autres cancers, mais que la fréquence de cette association n'est pas connue.

D'après Baufine-Ducrocq (2),il existe entre la toxoplasmose et les héropathies malignes, des relations de nature encore mal définie. Il apparait en tout cas à cet auteur nécessaire que l'étude sérologique soit réalisée dans tous les cas de cancers.

.../...

b) Modalités de cette association

Il semble difficile de savoir, à quel moment de l'évolution de l'hémopathie survient la toxoplasmose. En général le diagnostic de la parasitose est fait après celui de l'hémopathie.

J. Chauvergne (7) rappelle que la plupart des toxoplasmoses compliquant une hémopathie maligne ont été diagnostiquées post-mortem. Quand la toxoplasmose a été diagnostiquée du vivant du malade, une seule fois elle a précédée de plusieurs mois le début clinique d'une maladie de HODGKIN. Dans quelques cas les deux affections sont diagnostiquées simultanément.

Fiere (13) considère qu'il peut s'agir d'une association survenant au tout début de l'affection maligne, posant alors des problèmes difficiles de diagnostic différentiel clinique et histologique.

Harold (18) estime que dans 40 % des cas la toxoplasmose complique une maladie de Hodgkin. Dans l'ordre de fréquence décroissante, on trouve ensuite le sarcome à cellules réticulaires (15 %). 87 % des affections malignes associées à la toxoplasmose sont constituées par des maladies lymphoprolifératives et leucémiques. L'affection maligne est reconnue six semaines à trois ans avant le diagnostic de la toxoplasmose.

c) Aspects immunologiques

Il semble que les hémopathies malignes aggravent la toxoplasmose. La plupart des auteurs, insistent en particulier

.../...

sur l'effet aggravant de la thérapeutique des hémopathies malignes et sur le rôle joué par la baisse de l'immunité au cours de ces affections. C'est ainsi que Barlotta (1) constate que les infections virales, bactériennes et fongiques contribuent d'une façon significative à la mortalité des lymphomes. Des facteurs tels que la lymphopénie, l'hypogammaglobulinémie et la diminution de l'hypersensibilité retardée peuvent faciliter l'infection toxoplasmique. Les traitements corticoïdes, les agents cytostatiques, les rayons X sont des facteurs qui permettent de nouvelles infections et réactivent des infections latentes.

J. Chauvergne (1,10) se demande dans quelle mesure, l'émergence clinique de la parasitose est favorisée par une défaillance immunitaire liée à l'hémopathie elle-même. Il est surtout intéressant à cet égard, d'envisager la maladie de Hodgkin qui depuis quelques années, est l'objet d'investigations immunologiques approfondies. Dans cette affection existent fréquemment des anomalies de l'hypersensibilité de type retardée, qui contrastent avec une production normale des immunoglobulines, sauf à la fin de l'évolution. Ces anomalies sont certainement dues à un trouble portant sur les lymphocytes; la lymphocytopénie, est en effet un des signes biologiques les plus constants de la maladie. Mais, surtout il existe un trouble qualitatif exprimé par la faible réactivité de ces lymphocytes en culture

.../...

lorsqu'ils sont mis en présence de phytohémaglutinine ou lorsqu'ils sont injectés par voie intra dermique chez un sujet sain. Il existe en outre une perturbation de l'environnement cellulaire, puisque des lymphocytes prélevés chez un sujet sain et injectés par voie intra-dermique à un Hodgkinien, donnent une réaction de type greffe inférieure à celle obtenue par injection à un receveur sain. Ce sont là des constatations fragmentaires encore imprécises laissant dans l'ombre les mécanismes qui en sont responsables. Quoiqu'il en soit, les modifications des réactions de défense cellulaires entrainent d'une part une diminution des réactions de greffes, d'autre part,une sensibilité particulière des Hodgkiniens aux infections qui mettent en jeu ce type de défense immunitaire. Les infections bactériennes, contre lesquelles interviennent essentiellement des mécanismes humoraux ne sont pas particulièrement fréquentes, sauf au stade terminal de la maladie. On observe au contraire une fréquence nettement augmentée par rapport à divers témoins (sujets sains, sujets porteurs d'épithéliomas, malades atteints d'hémopathies malignes au autres que la maladie de Hodgkin) des infections pour lesquelles les réactions de défenses sont essentiellement de type cellulaire.

Cette augmentation de fréquence est nette pour les mycoses et surtout pour certaines viroses comme le zona ou l'herpès.

La toxoplasmose doit entrer dans le cadre de ces infections, mais sa fréquence générale n'est pas assez élevée, et le nombre de cas étudiés est insuffisant pour que l'on puisse

.../...

entreprendre, en ce qui la concerne, une étude comparative statistiquement valable.

Cohen (8) rappelle également que la diminution de résistance aux infections, a fréquemment été décrite chez des malades qui avaient une maladie de Hodgkin. Les agents thérapeutiques comme les corticoïdes, les alkylants, les rayons X sont connus pour modifier les réponses immunologiques. Il n'est donc pas surprenant, que plusieurs cas d'infections sévères compliquant des maladies de Hodgkin aient été signalées ces dernières années.

Hooft (19), partant du fait que certaines infections virales comme la cytomégalie, surviennent fréquemment au cours d'affections malignes, telles que les leucémies, la maladie de Hodgkin ou les autres hématosarcomes, a pensé qu'il était intéressant de rechercher de façon systématique l'association des leucémies et de la toxoplasmose. La grande sensibilité des leucémiques pour les infections bactériennes et diverses infections virales, telles que la cytomégalie est en effet bien connue à la phase terminale de ces maladies qui paraissent donc constituer un terrain favorable à l'implantation ou à la réactivation de toxoplasma gondii. Cette étude permet effectivement de trouver un nombre de cas supérieur à la normale, au cours desquels le dye - test est positif. Mais le titre est en général faible, ce qui peut être expliqué, au moins dans certains cas, par l'action des corticoïdes. En effet Sim a constaté, chez une femme traitée

.../...

par les corticoïdes, une poussée ganglionnaire aigue et a isolé des toxoplasmes à partir d'un des ganglions atteints, alors que les tests sérologiques demeuraient négatifs. De même, Frenkel a démontré expérimentalement que l'infection toxoplasmique de cobayes traités par les corticoïdes, évolue plus rapidement que celle des animaux témoins et que cette gravité est la conséquence d'une inhibition de la formation de nouveaux anti-corps: Les anti-corps pré-existants par contre, ne semblent pas influencés par l'administration de cortisone, Cette fréquence importante d'anti-corps toxoplasmiques chez les leucémiques n'est pas l'effet du hasard. Elle est due à la grande sensibilité de ces sujets aux infections aussi bien par des protozoaires que par des bactéries ou des virus. Elle peut également être due à la réactivation d'une parasitose inapparente à l'occasion de la diminution de résistance.

Harold (18) estime qu'une toxoplasmose grave est observée chez une trentaine de malades atteints d'affections malignes. Presque toujours il s'agit de lymphomes et de leucémies: 40 % sont des maladies de Hodgkin. Chez tous ces malades sauf un, la radiothérapie et les immuno-dépresseurs ont été utilisés pour traiter l'hémopathie maligne. La moitié d'entre eux présentent un tableau neurologique. L'autopsie de ces sujets montre une encéphalite nécrosante due à la toxoplasmose.

.../...

Il est souvent difficile de savoir si l'atteinte grave cardio-vasculaire et encéphalique rencontrée au cours des affections malignes est due au processus néoplasique ou si elle est la conséquence d'une surinfection par des microorganismes, tels que toxoplasma gondii, dont la pathogénicité est normalement réduite. Plusieurs facteurs, peuvent être reconnus pour expliquer l'apparition d'une toxoplasmose grave au cours d'une affection néoplasique. Dans la majorité des cas, il s'agit de la réactivation d'une toxoplasmose ancienne mais latente, qu'elle soit congénitale ou acquise. Il en est ainsi, du cas rapporté par Cheever et Coll. qui constatent des calcifications au niveau de l'encéphale, témoignant de l'ancienneté de l'infection.

Mais, dans d'autres cas les tests immunologiques de la toxoplasmose sont négatifs avant l'apparition des signes cliniques de cette parasitose, ce qui rend probable, l'hypothèse d'une infection récente. Dans la leucémie et la maladie de Hodgkin la résistance du malade est diminuée envers les microorganismes qui sont normalement peu pathogènes et ce phénomène est constaté avant tout traitement par les immuno-dépresseurs : deux malades non traités présentent une toxoplasmose. Expérimentalement, on a également constaté la réactivation d'une toxoplasmose latente chez l'animal après action de cytostatiques, de corticoïdes ou après irradiation par les rayons X.

.../...

Enfin Piguet (26) rappelle quelques exemples qui soulignent, à quel point il faut être prudent avant d'affirmer le diagnostic de toxoplasmose sur des arguments sérologiques notamment au cours des leucoses aigues.

Lemaire et Coll. (22) rapportent une observation de leucose aigue lymphoblastique en rémission dans laquelle apparaissent d'importantes adénopathies cervicales. Un séro-diagnostic de toxoplasmose positif au 1/2000 è suggère le caractère récent de l'infection.

Bernard et Coll. (17) enfin, publient un cas de leucose aigue dont l'autopsie permet la découverte de toxoplasmes dans presque tous les viscères.

PRESENTATION DES OBSERVATIONS

Les deux observations que nous apportons dans ce travail, mettent en évidence les problèmes que nous venons de présenter: difficultés de diagnostic et influence de l'hémopathie et de son traitement dans l'apparition de la parasitose. Elles permettent également, d'aborder la question inverse: la toxoplasmose peut-elle précéder et faciliter l'apparition d'une hémolymphoréticulopathie.

Première Observation:

Le diagnostic initial porté grace à un examen histologique est celui de lymphosarcome ganglionnaire. L'avenir devait le démentir.

D...OI. , 20 ans, est hospitalisé le premier Décembre 1971 pour le traitement d'une adénopathie maligne. Le 18 Octobre 1971 il a en effet présenté un épisode fébrile accompagné d'une asthénie profonde, des adénopathies sont alors mises en évidence dans toutes les aires ganglionnaires superficielles mais prédominant au niveau des régions carotidiennes. Une splénomégalie est palpable. La formule blanche est très perturbée : G.B. : 7000; P.N.: 36% ; L: 16 %; moyens mononucléaires 45 %; monocytes: 1 %. Un ganglion cervical est prélevé le 4 Novembre: sa structure histologique est "profondément remaniée par une nappe de lymphocytes anormaux". Le diagnostic de lymphosarcome est considéré comme très probable par un Anatomopathologiste réputé. Revoyant les coupes ultérieurement, il aboutira à la même conclusion.

Or, avant que le traitement sur la foi de cet examen histologique soit appliqué, nous constatons que le volume des adénopathies décrites a diminué. Au cours des semaines suivantes la plupart des ganglions disparaissent, de même que la

.../...

splénomégalie. L'état général est excellent. Les explorations pratiquées alors sont les suivantes: G.B.: 4300; P.N.: 40 % ; P.B.: 1 %; L.: 11 %; moyens mononucléaires: 45 % ; monocytes 2 %; plasmocytes 1 % .

V.S.: 16 à la première heure.

Mac lagan : 45 unités vernes.

Protides 83g ; albumine : 62 %.

Alpha I: 2 %; alpha 2: 7 %; Béta: 12 %; gamma: 17 %.

Exploration fonctionnelle hépatique normale.

Réaction tuberculinique négative.

F.O. normal.

Une nouvelle biopsie ganglionnaire est alors pratiquée le 5 Janvier :" hyperplasie des cellules réticulaires et endothéliales. Les centres germinatifs persistent au sein d'un tissu lymphoïde un peu remanié par l'inflammation et un début de fibrose. Il existe une périadénite fibreuse peu importante. Il semble s'agir d'un ganglion présentant une inflammation subaigue". Une P.B.F. est également pratiquée:" Fibrose non inflammatoire très discrète".

Test de lyse des toxoplasmes: 1/625 le 17 Décembre , 1/1250 le 18 Janvier .(Taux très significatifs pour le laboratoire qui a pratiqué ces examens). Un an après le début de la maladie, l'état de ce sujet est tout-a-fait normal. Trois ans plus tard il a oublié son "aventure médicale" dont il ne conserve que deux cicatrices.

Deuxième Observation

Elle concerne l'association d'une maladie de HODGKIN et d'une toxoplasmose acquise.

A... S.A., 15 ans, est hospitalisé le 8 Avril 1971 pour un état fébrile qui a débuté à la fin de Février. L'histoire est la suivante: installation brutale de fièvre, accompagnée de frissons, d'asthénie et d'anorexie; apparition rapide macules petites, arrondies érythémateuses, au niveau du thorax et de l'abdomen, disparaissant en quelques jours. Arthralgies au niveau des doigts des deux mains. Son père est traité pour une tuberculose pulmonaire; lui-même est vacciné par le B.C.G. la température persiste sous forme d'accès jusqu'au moment de son hospitalisation .

Lorsque nous l'examinons, la fièvre atteint 40° et le pouls 140 mais l'état général n'est pas altéré. Subictère et urines pigmentaires. Adénopathie axillaire gauche, légèrement douloureuse, de la taille d'une prune, mobile et ferme. Splénomégalie palpable en inspiration profonde. Débord hépatique de 2 cm (flèche 12 cm). Râles bronchiques diffus.

- G.R.: 3700 000; G.B.: 5400; P.N.: 70 %; P.E.: 3 %
  M.: 3 %; L.: 24 %; absence de cellules malignes.
  V.S.: 115/120.

.../...

Protides 74 g ; albumine: 37 %; alpha I globuline: 5% alpha 2: 14 % ; béta 18 %; gamma: 26 %.

Radiographie thoracique normale.

Myélogramme: " moelle très riche surtout en éléments de la lignée granuleuse, sans hiatus, sans éléments anormaux; nombreuses images de macrophagie au niveau des cellules réticulaires; plasmocytes 2 %, groupés en ilots qui évoquent une sollicitation infectieuse soutenue. Recherche de parasites négative."

Bilirubinémie 31 mg %, presque exclusivement conjuguée; absence de signes d'hyperhémolyse; exploration fonctionnelle hépatique normale.

I.D.R. à la tuberculine négative (10 unités)

Hémocultures, urocultures, sérodiagnostic de WIDAL et FELIX, de WRIGHT et de la mononucléose, recherche de B.K. négatifs.

Anti-corps toxoplasmiques (réaction d'immunofluorescence) : 1/2000.

Ponction ganglionnaire (adénopathie axillaire): "aspect inflammatoire subaigue, sans signe de malignité et sans spécificité; prédominance lymphocytaire; présence de cellules de grande taille à cytoplasme basophile: 2 %; cellules réticulaires : 0,5 %.

.../...

Le diagnostic de toxoplasmose acquise est probable. Dans le doute d'une septicémie un traitement antibiotique (Péniciline-Colimycine) est prescrit. La fière et l'Ictère disparaissent en quelques jours, la splénomégalie plus tardivement; malgré la poursuite de l'antibiothérapie une nouvelle onde fébrile se dessine et persiste du 28 Avril au 5 Mai . Les antibiotiques sont arrêtés le 10 mai alors que la température est normale.

Au cours des 3 mois suivants 4 poussées fébriles se produisent. Les antibiotiques, successivement Pénicilline et Téramycine, paraissent inéfficaces. Entre les poussées, la température est normale. La répétition des investigations radiologiques et biologiques n'apporte aucun élément nouveau permettant d'expliquer cette fièvre ondulante. L'état du malade s'aggrave progressivement. Gingivoragie et épistaxis, augmentation de volume de l'adénopathie axillaire gauche et apparition de petits ganglions fermes et indolores dans le creux axillaire, les régions cervicales, inguinales et épitrochléennes. Splénomégalie palpable. Flèche hépatique 13 cm et réapparition de l'ictère.

G.R.: 2 960 000; G.B.: 8 880; P.N.: 61 %; P.E.: 1%; M: 4 %; L; 34 %; plaquettes: 41 000 .

.../...

Bilirubinémie: 60 mg %. presque exclusivement conjuguée

I.D.R. tuberculine: négative.

Radiographie du thorax: absence de lésions pulmonaires et d'adénopathies médiastinales.

Lymphographie abdominale : normale.

Biopsie ganglionnaire (adénopathie axillaire):"architecture complètement effacée par une masse cellulaire qui associe une prolifération histiocytaire d'aspect malin avec cellules de STERNBERG et une composante granulomateuse polymorphe composée d'histiocytes, de plasmocytes, de polynucléaires et de rares lymphocytes; fibrose peu dense. Maladie de HODGKIN" : (stade III, B).

Le traitement est commencé le 12 Août. Il associe vincaleucoblastine, caryoligsine, méthyl-hydrazine, delta cortisone. La fièvre disparait définitivement en quelques jours. L'état du malade s'améliore de façon spéctaculaire. L'ictère regresse. La splénomégalie disparait et le volume des adénopathies diminue. Par la suite, des traitements de réinduction sont pratiqués régulièrement. Actuellement 2 ans après le début de la maladie son état général est bon: Il effectue sa deuxième année scolaire normale. Il persiste cependant plusieurs adénopathies axillaires et cervicales.

V.S.: 12/25.

G.R.: 3 990 000; G.B.: 8 000; P.N.: 60 %; P.E.:30%; L:37 %.

.../...

Radiographie du thorax normale.

I.D.R. à la tuberculine: positive:

- le 19 Mai 1971 : 1/1000
- le 30 Juin 1971: 1/800
- le 14 Mars 1972: 1/400.

Ainsi ce malade présente une maladie de HODGKIN dont le diagnostic histologique est confirmé par 3 Anatomo-pathologistes, et parvenue au stade III B. L'association d'une toxoplasmose parait également certaine (courbe des anti-corps). Cette parasitose parait inaugurer la maladie et est découverte avant tout traitement antibiotique.

- C O M M E N T A I R E S -

Le diagnostic de la toxoplasmose reste souvent difficile. Son association à une hémolymphoréticulopathie maligne, pose un certain nombre de problème.

A / DIFFICULTES DE DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE

I/ Diagnostic clinique

La toxoplasmose est une parasitose très fréquente, atteignant une proportion importante de la population. Elle est le plus souvent inapparente. Le problème est de savoir dans quelles conditions on peut affirmer l'origine toxoplasmique d'une manifestation clinique.

Cliniquement, le seul symptome objectif qui permet d'orienter le diagnostic vers une toxoplasmose est la présence d'adénopathies, le plus souvent cervicales, et qui ne suppurent jamais. Schématiquement, on peut distinguer chez l'adulte trois types de toxoplasmoses ganglionnaires:

- Une forme polyadénopathique, la plus fréquente, en règle régionale, cervicale ou sous maxillaire notamment. Le plus souvent ces adénopathies sont isolées. Il existe parfois un fléchissement de l'état général, des arthralgies et des douleurs abdominales.

.../...

- Une forme mono ou oligo-ganglionnaire: les adénopathies ont alors en général un volume plus important et sont localisées à un seul territoire. On évoque volontiers le diagnostic de malignité, d'autant plus que l'aspect histologique est quelquefois inquiétant.

Dans l'ensemble le pronostic de ces formes est bon; la lenteur d'évolution est le caractère majeur de ces adénopathies.

- A l'opposé, il existe une forme sévère de l'infection où la participation ganglionnaire est plus ou moins importante, souvent discrète mais néanmoins diffuse. S'y associent souvent une splénomégalie, un gros foie et parfois d'autres manifestations encéphaliques, méningées ou péricardiques. L'état général est très altéré, la fièvre est importante constituant un tableau qui suggère un processus septicémique. L'évolution est longue, émaillée de rechutes, quelquefois mortelle.

La toxoplasmose acquise est une des affections qui peuvent réaliser des aspects cliniques très proches de ceux d'une hémopathie maligne. Aussi, en cas d'association, il est difficile de faire la part de ce qui revient à l'une ou à l'autre .

Dans quelque cas seulement, il est possible de rattacher à la seule parasitose des adénopathies apparues au cours d'une rémission de l'hémopathie et régressant avec le seul traitement de la toxoplasmose, sans corticoïdes (7).

.../....

Bien souvent, aucun signe particulier, au cours de l'évolution de l'hémopathie, n'évoque la toxoplasmose. La parasitose asymptomatique, est alors la découverte d'un examen systématique fait en période de rémission. Ou alors, les signes dont elle est responsable peuvent aussi bien traduire une poussée de l'hémopathie. Cela explique, que le diagnostic de la toxoplasmose est souvent fait post-mortem à défaut d'examens sérologiques systématiques.

Le diagnostic entre toxoplasmose et lymphoréticulopathies malignes est particulièrement difficile dans les formes généralisées avec prurit et adénopathies profondes, et dans les formes fébriles. Surtout lorsque l'évolution de la parasitose se manifeste dès le début de l'affection. Il est alors difficile de savoir à laquelle des deux maladies il faut rattacher les manifestations cliniques initiales. C'est le cas de la deuxième observation que nous avons présentée, dans laquelle les signes cliniques du début, peuvent tout aussi bien traduire une hémopathie maligne qu'une toxoplasmose. Seuls la sérologie (anticorps toxoplasmiques: 1/2000) et l'examen anatomo-pathologique, (aspect inflammatoire sub-aigu sans signe de malignité et sans spécificité) permettent de supposer que les manifestations initiales sont dues à la toxoplasmose. Ceci est également vrai pour la première observation où la clinique n'a pu rectifier le diagnostic initial de lymphosarcome, alors qu'il s'agissait en fait d'une toxoplasmose évolutive.

II/ DIAGNOSTIC HEMATOLOGIQUE

Les manifestations hématologiques de la toxoplasmose sont assez mal définies et en général peu caractéristiques.

L'examen de sang ne fournit que des renseignements peu spécifiques. Sur un total de 333 hémogrammes effectués chez 151 malades LELONG et Coll. (21) n'ont pas constatés de modifications notables dans la majorité des cas. Le myélogramme , effectué dans 15 cas (21), n'a pas révélé de modifications particulières et n'a apporté aucun argument pour le diagnostic.

Néanmoins certains caractères hématologiques, paraissent être habituels dans la toxoplasmose (30 bis):

- L'absence d'anémie ou sa discrétion.
- La leucocytose est normale, plus rarement basse , exceptionnellement élevée.
- La neutropénie est habituelle surtout lorsque l'évolution est prolongée.
- Une éosinophilie modérée est constatée vers la 3è ou 4ème semaine de la maladie.
- La lymphocytose est élevée ou normale; il n'y a jamais de lymphopénie.
- Le Mac-Lagan est généralement positif.
- La réaction de Paul-Bunnel Davidshon est négative.

.../...

- Une mononucléose est inconstante mais significative: elle associe des lymphocytes et des monocytes à cytoplasme basophile. Son taux est modéré. Son incidence est diversement aprécíée : Pour Siim 5 % ; pour Beathie 7 % ; pour Desmont 14 à 24% des syndromes mononucléosiques seraient d'origine toxoplasmique.

-Enfin la vitesse de sédimentation est le plus souvent normale et les modifications protidiques sont rares.

On voit donc, que les modifications hématologiques ne sont pas habituelles et ne sont guère spécifiques. Les examens de sang et de moelle osseuse ont surtout l'intérêt d'écarter certains diagnostics tel que celui d'une Leucose. Mais, le diagnostic entre la toxoplasmose et les lymphoréticulopathies malignes, n'est pas aidé par ces examens.

III / DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE:

Si cliniquement, le tableau de la toxoplasmose peut évoquer celui d'une hémopathie maligne, l'erreur initiale est le plus souvent corrigée grâce à l'examen histologique.

Cependant le diagnostic anatomique est parfois difficile: des erreurs sont possibles , le doute peut persister.

Typiquement, le ganglion toxoplasmique est hypertrophié. Il présente plusieurs modifications qui s'ajoutent à la structure normale du ganglion sans la bouleverser; hyperplasie

.../...

des follicules lymphoïdes et de leur centre clair ; augmentation diffuse des éléments lymphocytaires, lymphoblastiques, des cellules réticulaires et histocytaires, toutes ces cellules ayant un aspect normal.

L'aspect est donc celui d'une adénite sub-aigue tout-à-fait banale . Par contre, il existe des cas où l'hyperplasie lymphoréticulaire est tellement marquée, qu'elle peut porter à confusion avec une réticulopathie maligne. Plusieurs observations sont rapportées dans lesquels une erreur diagnostic à été commise (1 , 7, 9 , 10 , 29 , 22 , 28).

C'est ainsi, que dans la première observation que nous avons présentée, le diagnostic histologique initial était celui de lymphosarcome ganglionnaire. Une deuxième biopsie ganglionnaire pratiquée en raison de l'évolution clinique favorable, montre qu'il s'agit en réalité d'une inflammation sub-aigue.

Ces aspects histologiques "pseudo malins" de la toxoplasmose prêtent plus souvent à discussion avec les réticulopathies malignes qui peuvent être également atypiques. Cependant, dans le ganglion toxoplasmique, l'architecture n'est pas complètement détruite , les mitoses sont normales et on n'observe jamais de véritables cellules de Sternberg.

En définitive, il n'existe pas de structure cytologique ou histologique propre au ganglion toxoplasmique.

.../...

On peut tout au plus, dans les meilleurs cas, faire la preuve d'une affection maligne, ou l'éliminer et conclure alors à une adénopathie inflammatoire non spécifique. Le diagnostic de toxoplasmose ne pourra alors être affirmé que par les recherches parasitologiques. Dans le cas d'une association aucun argument ne permet de penser à la toxoplasmose, les modifications étant dominées par l'hémopathie maligne. A moins que, par un hasard heureux, et dans le cas où deux ganglions sont prélevés, l'un ait une structure maligne et l'autre présente l'aspect d'une adénite inflammatoire sub-aigue. A ce moment le diagnostic repose encore sur les recherches parasitologiques.

IV/ DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE

Les difficultés du diagnostic clinique et histologique, expliquent l'importance des recherches parasitologiques.

Deux procédés de diagnostic sont utilisés: la recherche des parasites et celle des anti-corps.

I°) Réactions sérologiques

Elles représentent actuellement la base essentielle du diagnostic de la maladie et du controle de son évolutivité.

Les réactions sérologiques courantes utilisées pour le diagnostic de toxoplasmose sont actuellement au nombre de trois.

.../...

Réaction de fixation du complément.

Elle bénéficie de la facilité technique mais présente par contre de nombreux défauts.

La qualité des antigènes est très variable si bien que les résultats sont difficiles à comparer d'un lot à l'autre et plus encore d'un laboratoire à l'autre. En outre, même dans les meilleurs conditions, la sensibilité est faible: la gamme des titres, exprimée par la dilution des sérums s'étend de 1 à 250 ou 500. Par contre les réactions ne sont positives que pendant la période évolutive de la maladie d'où l'intérêt de cette réaction qui témoigne d'une infection récente ou active.

Test de lyse ou Dye-test ou test de Sabin et Feldman.

C'était, jusqu'à ces dernières années la réaction de référence en raison de son extrême sensibilité et de sa parfaite spécifité. L'éventail très ouvert des positivités (0 à plus de 10 000), permet une bonne appréciation du degré d'évolutivité.

Au décours de la maladie, les titres baissent progressivement. Lorsque l'infection est devenue latente, la réaction reste positive à un titre faible permettant un diagnostic rétrospectif pendant une très longue durée.

Réaction d'immunofluorescence.

D'une extrême sensibilité et spécifité, ses résultats sont généralement superposables à ceux du Dye-Test. L'éventail des titres va de 0 jusqu'au millionième.

.../...

Les positivités couramment observées, s'échelonnent entre 50 et 24 000. Au stade initial de l'infection le titre est généralement supérieur à 1000. Lorque l'infection devient latente le taux des anti-corps résiduels est plus bas (50 à 1350).

a) Valeur de ces réactions au cours des hémopathies malignes.

On sait actuellement que les hémopathies malignes provoquent une baisse de l'immunité cellulaire et humorale, particulièrement au stade final de leur évolution. De même, on a constaté une production anormale de certaines gamma-globulines. Le problème est donc de savoir si les tests sérologiques, basés sur l'évolution du taux des anti-corps circulants ne sont pas modifiés par ces perturbations immunologiques.

Le déficit immunologique ne semble pas avoir une influence sur le taux des anti-corps toxoplasmiques. Par contre, la production de globulines anormales peut donner de fausses réactions positives; dans le cas où les globulines sont augmentées, celles-ci peuvent garder en effet leur marque d'anti-corps. On peut avoir ainsi au testde lyse une élévation du titre qui ne correspond pas à l'évolution réelle de la maladie toxoplasmique.

La valeur de ces réactions sérologiques, peut également être influencée par la thérapeutique,notamment par les corticoïdes qui provoquent une diminution du taux des anti-corps toxoplasmiques.

.../...

C'est ainsi que Siim constata chez une femme traitée par les corticoïdes, une lymphadénopathie aigue et isolé des toxoplasmes de l'un des ganglions atteints, alors que les tests sérologiques demeurent négatifs, (19). De même, Frenkel a démontré chez des cobayes sous traitement cortisonique, que l'infection toxoplasmique évolue plus rapidement vers la mort que chez les animaux témoins. Il a pu démontrer que cette gravité est surtout la conséquence d'une inhibition de la formation de nouveaux anti-corps. Les anti-corps existants au contraire ne semblent pas influencés par l'administration de cortisone.

b) Une autre question concerne ces réactions sérologiques: donnent-elles une idée exacte de l'évolution de la maladie toxoplasmique au cours d'hémopathies malignes.

En premier lieu, la date d'apparition des anti-corps par rapport au contage est le plus souvent impossible à préciser, faute de connaitre exactement la date de ce contage.

D'autre part, l'interprétation des tests est difficile car l'infection toxoplasmique est très fréquente dans la population. Les réactions deviennent positives entre 2 et 5 ans et leur fréquence augmente avec l'âge. Il est alors malaisé, de savoir si une réaction positive à un titre modéré traduit une infection récente ou ancienne. Il est nécessaire d'étudier la courbe évolutive de ces anti-corps pour en déterminer la valeur.

.../...

Cependant des titres élevés traduisent toujours des infections récentes. Encore que l'évolution étant lente et étalée sur plusieurs mois, les taux du test de lyse peuvent rester longtemps à des valeurs de 1/1000 ,ou 1/2000, parfois plus, sans qu'il soit possible d'affirmer la persistance de l'activité du parasite.

Enfin, une sérologie positive à un titre élevé peut témoigner d'une réaction anamnéstique .En effet, on sait que des réviviscences locales lointaines d'une toxoplasmose congénitale ou acquise mais ancienne, peuvent se voir et qu'il ne faut pas les confondre avec des formes acquises nouvelles. On peut penser, que sous l'influence de causes diverses (hémopathies malignes, radiations ionisantes, corticothérapie), la rupture de kystes parasitaires au niveau des muscles et du système nerveux central, se produit et est à l'origine d'une reprise évolutive. Par contre, certaines réviviscences locales, spécialement oculaires, évoluent sans retentissement humoral . Dans de tels cas, seule la recherche des anti-corps dans l'humeur acqueuse ou le L.C.R. peut être révélatrice.

En raison des altérations immunologiques qui se produisent au cours des hémopathies, et du rôle joué par les corticoïdes qui empêchent la formation d'anti-corps, la sérologie ne parait pas offrir dans ces conditions une image exacte de la fréquence réelle et du degré de l'infection toxoplasmique. Elle reste pourtant le procédé le plus facile à réaliser en pratique.

.../...

2°) Mise en évidence du parasite.

Si la sérologie est le moyen de diagnostic le plus pratique, la mise en évidence des parasites, quand elle est possible, apporte la preuve irréfutable de l'infection. Il faut reconnaitre cependant que cette recherche est rarement positive.

En effet, la recherche directe du parasite dans les lésions est très aléatoire. Les toxoplasmoses sont très rares même dans les foyers évolutifs aigus. D'autre part, l'isolement du toxoplasme par culture in vitro est toujours impossible. Enfin, la parasitémie étant très brève et précédant la maladie clinique, la découverte des toxoplasmes dans le sang périphérique est exceptionnelle. Reste la mise en évidence du parasite sur des empreintes ganglionnaires qui est possible, mais également exceptionnelle (23 ter).

L'isolement des toxoplasmes par inoculation d'un broyat d'organes à un animal sensible, la souris blanche, est actuellement la seule possibilité. Mais elle est de pratique difficile et nécessite un élevage indemne de cette parasitose. Elle reste parfois négative. En outre l'isolement des toxoplasmes après inoculation à la souris n'est pas spécifique d'une infection nouvelle, car des kystes parasitaires peuvent persister très longtemps dans les tissus. Si la sérologie est faiblement positive, il est dépourvu de signification.

.../...

Si la sérologie est très positive, il ne permet pas d'exclure la possibilité d'une réviviscence locale.

La découverte de kystes dans les tissus prélevés lors de l'autopsie, n'implique pas que la toxoplasmose soit récente car les kystes observés peuvent persister longtemps après l'infection.

Le diagnostic parasitologique différentiel avec les Histoplasmes et les Leishmanies n'est pas toujours facile.

Tous ces faits, expliquent qu'en pratique les examens sérologiques sont le plus souvent utilisés. Ils ne doivent pas toutefois faire négliger la recherche des parasites qui, si elle est souvent négative et difficile à pratiquer, est néanmoins le meilleur argument de diagnostic.

E N C O N C L U S I O N:

Le diagnostic d'une toxoplasmose évolutive au cours d'une affection maligne repose sur:

- Les données cliniques et hématologiques qui peuvent avoir une valeur d'orientation.

- L'examen anatomo-pathologique qui peut parfois lever un doute et confirmer l'hémopathie, mais n'apporte pas d'arguments en faveur de la parasitose.

- L'isolement du parasite qui est la preuve irréfutable de l'infection toxoplasmique, mais est de pratique difficile et reste souvent négatif.

.../...

- La sérologie qui apporte souvent la confirmation avec toutefois certaines limites: une réaction positive prouve seulement que le sujet a une infection toxoplasmique et n'implique pas que les signes présentés par le malade sont dûs à cette toxoplasmose.

En définitive, au cours d'une hémolymphoréticulopathie le diagnostic d'une toxoplasmose associée est souvent probable. Cette probabilité est très forte lorsque la sérologie est parlante et correspond à la clinique. C'est le cas de notre deuxième observation, où l'infection toxoplasmique peut-être considérée comme très probable au cours de la première phase de la maladie.

B/ FREQUENCE DE L'ASSOCIATION DE LA TOXOPLASMOSE AVEC LES HEMOLYMPHORETICULOPATHIES MALIGNES ET LES CANCERS.

I - Fréquence de la toxoplasmose au cours des Hémoplymphoréticulopathies malignes et des cancers:

Il est difficile d'apprécier la fréquence exacte de la toxoplasmose au cours des hémolymphoréticulopathies malignes et des cancers. En effet les anti-corps toxoplasmiques sont mis en évidence dans une partie importante de la population et leur présence chez un malade, ne signifie pas qu'il existe une toxoplasmose en évolution. Celle-ci ne peut être admise comme très probable que si le titre des anti-corps est élevé et surtout si les modifications de ce titre sont significatives.

D'autre part, les parasites ne sont eux-même mis en évidence que grace à des recherches précises et complexes à partir de biopsies ou des pièces d'autopsie. Par conséquent seule une recherche systématique, sérologique et parasitologique, est susceptible de permettre le diagnostic et la mise en évidence de la parasitose au cours des maladies malignes. Or le plus souvent de tels examens ne sont réalisés que si des manifestations cliniques orientent vers cette étiologie parasitaire ce qui est rarement le cas. Celle-ci est en effet souvent asymptomatique ou responsable de manifestations qui peuvent être attribuées à la maladie maligne.

.../...

Nous pouvons dire cependant que cette association ne parait pas fréquente si l'on en juge par le faible nombre de cas publiés.

KEEL et Coll. (7), sur 34 lymphogranulomatoses malignes, observent 3 cas de toxoplasmose. CAZAZA et Coll.(7) en faisant l'autopsie de 51 sujets atteints de maladie de HODGKIN, trouvent un seul cas de toxoplasmose. VOGEL et LUNDE (22) sur un total de 240 hémopathies malignes n'observent une sérologie positive à un titre important que 8 fois.

Cette association ne parait pas être une simple coincidence. Il existerait des rapports particuliers, liant toxoplasmose et hémolymphoréticulopathies malignes dont la nature n'est pas encore parfaitement déterminée.

Il semble, que la toxoplasmose soit rencontrée plus fréquemment au cours de certaines hémopathies malignes, en particulier de la maladie de HODGKIN . Elle est par contre plus rare au cours des leucémies (leucémie myéloide chronique; leucémie lymphoide chronique, leucémie aigue lymphoblastique ou myéloblastique) et des cancers.

Mais, ce ne sont là que des constatations éparses qu'il est nécessaire de confirmer par une étude plus importante de ces affections.

.../...

II - Fréquence des hémolymphoréticulopathies malignes et des cancers au cours de la toxoplasmose.

Si, à l'inverse, on recherche les hémolymphoréticulopathies malignes au cours des toxoplasmoses évolutives (mise en évidence des parasites ou des anti-corps à un titre élevé) on constate qu'elles sont extrêment rares. C'est ainsi que LELONG et Coll., sur 227 cas de toxoplasmoses trouvent un cas de lymphosarcome et un cas de maladie de HODGKIN (7). LEMAIRE et Coll., sur 14 cas de toxoplasmoses trouvent une leucémie aigue lymphoblastique (7). Piquet et Coll., sur 30 cas ne relèvent aucune association (7).

Il est possible que dans certains cas, la découverte d'une hémolymphoréticulopathie maligne ou d'un cancer au cours d'une toxoplasmose résulte d'une simple coincidence. Dans d'autres cas néanmoins, la parasitose qui parait au premier plan, complique en fait l'affection maligne.

En somme, l'association d'une toxoplasmose et d'une affection maligne peut-être schématisée ainsi:

- Ou bien une toxoplasmose est diagnostiquée lors de l'autopsie d'une hémopathie maligne.
- Ou bien une toxoplasmose complique l'évolution d'une hémopathie maligne.

.../...

- Ou bien une toxoplasmose précède ou inaugure l'hémopathie. C'est le cas de notre deuxième observation.

- Ou bien une toxoplasmose apparait au cours du traitement de l'hémopathie qui joue un rôle favorisant dans le développement de la parasitose, qu'il s'agisse d'une nouvelle contamination ou de la réviviscence d'une infection latente.

Nature des affections malignes associées à la toxoplasmose

Les affections malignes compliquées de toxoplasmose qui ont fait l'objet de publications sont les suivantes:

- Maladie de Hodgkin ..... 49 cas.
- Lymphosarcomme ..... 10 cas
- Réticulosarcomme ..... 17 cas
- Leucémie lymphoide chronique ..... 12 cas
- Leucémie myéloide chronique ..... 23 cas
- Leucémie aigue ..... 16 cas
- Réticulose mal définie ..... 1 cas
- Cancer ..... 16 cas.

C / ETUDE DES RAPPORTS ENTRE LES DEUX MALADIES

I - Nature de l'infection toxoplasmique:

Primo-infection ou rechute

Il semble, que la découverte d'une toxoplasmose au cours de l'évolution d'une hémopathie soit le plus souvent due à la rechute d'une infection latente, puisque une partie importante (85 % en France) de la population adulte présente une sérologie positive témoignant d'une infection ancienne. Cependant, chez l'enfant la possibilité d'une primo-infection parait plus probable puisqu'il y a moins de chance de contamination antérieure.

Ceci n'exclue pas évidemment la possibilité d'une primo-infection même chez l'adulte. C'est ainsi que dans plusieurs cas d'hémopathies malignes (7, 11, 21 ...) la sérologie toxoplasmique, négative au début de la maladie, devient positive à des titres significatifs lorsqu'elle est répétée de façon systématique, ou à l'occasion de l'apparition de manifestations cliniques telles que reprise fébrile, apparition d'adénopathies, asthénie.

En outre, dans quelques cas la toxoplasmose apparait avant la découverte de l'affection maligne. La possibilité de la réactivation d'une infection latente parait alors peu probable.

.../...

Par contre, l'apparition de manifestations cliniques capables de régresser par la seule thérapeutique de la parasitose ou spontanément au cours d'une maladie maligne dont on connait les conséquences immunologiques, rend possible l'existence d'une rechute de l'infection latente.

Il est actuellement impossible de se faire une idée exacte de la fréquence relative de ces deux possibilités: infection nouvelle ou réveil d'une parasitose latente.

L'intérêt de cette distinction n'a d'ailleurs qu'une faible importance puisque dans les deux cas il existe une maladie en évolution dont on doit tenir compte pour le poursuite de la thérapeutique. Dans ces deux cas également , se pose le problème que nous allons maintenant aborder et qui concerne le rôle favorisant de la maladie maligne et de sa thérapeutique.

II - Rôle d'une baisse de l'immunité au cours des hémolymphoréticulopathies malignes ou de leur traitement, facilitant l'apparition de la toxoplasmose.

La baisse de l'immunité humorale et cellulaire au cours des hémolymphoréticulopathies malignes est actuellement admise. Nous avons aborder ce problème lors de la discussion

.../...

concernant le diagnostic sérologique de la toxoplasmose.

Il est probable que cette baisse de l'immunité favorise l'apparition et le développement de la toxoplasmose. Au cours des affections malignes, diverses constatations, relevées dans la littérature confirment en effet cette hypothèse.

- En premier lieu, la fréquence des infections bactériennes, virales, mycosiques, au cours des hémolymphoréticulopathies malignes et le caractère particulièrement sévère de ces infections. Ce serait également le cas de la toxoplasmose, dont les cas graves, parfois mortels, se rencontrent plus fréquemment au cours des hémolymphoréticulopathies malignes et des cancers (7, 8, 3, 11, 13, 17, 22, 26, 27, 29, 30, 32 , 33).

- D'autres part des toxoplasmoses mortelles ont été décrites chez des malades recevant un traitement immunodépresseur. C'est le cas du malade rapporté par Reynolds (27), qui a subi une transplantation rénale et chez lequel le séro-diagnostic de la toxoplasmose, négatif au début, est devenu par la suite positif, ce qui laisse supposer qu'il s'agit d'une toxoplasmose latente réactivée par le traitement immunodépresseur. De même REMINGTON (18) a observé une toxoplasmose généralisée, chez un malade ayant subi une transplantation rénale; la toxoplasmose a frappé le propre rein du malade mais a épargné le

.../...

rein transplanté: ce qui fait penser là aussi, qu'il s'agit d'une toxoplasmose latente réactivée (kystes disséminés dans les viscères du malade) par le traitement immunodépresseur (corticoides, azothioprine).

Les corticoides, les rayons X et diverses drogues anti-néoplasiques jouent un rôle dans la baisse de l'immunité constatée au cours des hémopathies malignes. Il semble bien que cette baisse de l'immunité provoquée par l'hémolymphoréticulopathie ou par son traitement, joue un rôle dans l'évolution aigue de la toxoplasmose ou, dans la réactivation de toxoplasmose latente.

III - La toxoplasmose favorise-t-elle l'apparition d'une lymphoréticulopathie maligne, ou peut-elle servir de "starter" à une maladie de ce type encore latente ?

Si l'on en juge d'après les observations présentées dans la littérature que nous avons consultée, la toxoplasmose ne parait avoir une influence ni sur le développement ni sur l'apparition d'une lymphoréticulopathie maligne. Toutefois, on peut citer le cas d'une maladie de HODGKIN associée à une toxoplasmose (13) qui est marquée par plusieurs caractères: son évolution rapide, en 24 mois, bien qu'elle soit traitée selon les normes classiques; la diffusion des lésions, qui ne s'est pas faite de proche en proche en tâche d'huile;

.../...

le tropisme ganglionnaire qui n'est pas évident; la rapidité et le développement des atteintes viscérales l'atteinte immunitaire apparue d'emblée, marquée par la négativation des réactions tuberculiniques.

Notre deuxième malade présente dans un premier temps un tableau clinique fait de signes généraux cutanés, articulaires, hépatiques qui peuvent être attribués à une toxoplasmose sévère. Le titre et la courbe évolutive des anti-corps sont en effet significatifs. L'adénopathie axillaire gauche, présente des caractères histologiques en faveur d'une inflammation d'origine infectieuse (ponction ganglionnaire). Il existe également une splénomégalie. L'amélioration remarquable du tableau clinique, la disparition de la splénomégalie, la diminution de volume de l'adénopathie,à l'occasion d'un traitement antibiotique constituent également des signes en faveur de l'origine bénigne des manifestations. Mais rapidement l'apparition d'une fièvre ondulante, l'augmentation de volume du même ganglion axillaire gauche, la réapparition de la splénomégalie et de l'ictère font mettre le diagnostic en doute. La biopsie du ganglion permet d'affirmer la maladie de HODGKIN. L'interprétation de l'ictère présent au cours des deux phases de la maladie est malaisée. Mais il est surtout intéressant de constater qu'au niveau du même ganglion, une ponction montre dans un premier temps un aspect inflammatoire bénin, alors que dans un deuxième temps une biopsie permet d'affirmer la maladie de HODGKIN .

.../...

Il faut également noter chez ce malade, la négativité des réactions tuberculiniques dès le premier examen. Cette observation permet de poser le problème de la précession locale de la parasitose. En fait il n'est pas possible d'éliminer l'existence initiale d'une maladie de HODGKIN au niveau du ganglion auxilläire gauche sur la foi d'une simple ponction. La régression des signes cliniques et de cette adénopathie n'infirment pas non plus cette hypothèse, l'amélioration s'étant produite au dépens de la toxoplasmose. On retrouve en tous cas, dans cette observation le rôle facilitant de la lymphogranulomatose responsable de la baisse de l'immunité. Le caractère inaugural, du moins apparent, de la toxoplasmose, lui confère une originalité certaine.

On ne peut donc tirer de conclusions formelles, à partir de telles con statations. Des précisions ne pourront être apportées, que grace à l'observation régulière et systématique des malades atteints de ces affections.

D / T R A I T E M E N T

I) Thérapeutique de la toxoplasmose

Les formes cliniques de la toxoplasmose étant nombreuses, leur gravité souvent minime, leur évolution généralement assez lente et spontanément résolutive, il est difficile de se faire une idée exacte de l'activité des différents traitements proposés. Toutefois, certains médicaments se sont révélés plus efficaces que d'autres. Nous citerons ici les médicaments les plus couramment utilisés.

1°) Les sulfamides

Il faut retenir surtout la sulfadiazine, la sulfaméthazine, la sulfapyrazine et des sulfamides retards, type sulfamétoxydiazine et sulfaméthoxypyrazine. Ils agissent comme facteurs anti-vitaminiques, car l'adjonction de fortes doses d'acide folique supprime l'action anti-toxoplasmique des sulfamides.

2°) La Pyriméthamine

Il semble bien, que ce soit actuellement le corps le plus actif sur les toxoplasmes. Mais il présente des inconvénients : toxicité pour le S.N.C. et la moelle osseuse, surtout pour la série plaquettaire. Alors que l'acide folique inhibe

.../...

l'action des sulfamides, il n'entrave pas (ni l'acide folinique d'ailleurs) l'action in vitro ou in vivo de la pyriméthamine. Leur adjonction permet par contre de lutter contre ses effets aplasiants.

3°) La spiramycine

Elle est moins active que les sulfamides et la pyriméthamine. Mais par contre elle est parfaitement tolérée et présente une forte concentration tissulaire et placentaire.

4°) La déméthylchlortetracycline

Elle semble avoir une activité supérieure à celle de la spiramycine.

5°) Les corticoïdes

Ils ont une action spectaculaire sur les signes généraux. Cependant, leur utilisation est discutée. Certains auteurs leur accordent même un effet aggravant sur la toxoplasmose.

Néanmoins il semble que leur utilisation soit souhaitable dans les cas à évolution aigue avec altération importante de l'état général.

Ces différents médicaments sont utilisés différemment suivant les différentes formes cliniques de la toxoplasmose. Nous envisagerons deux possibilités dans le cadre de l'association de la toxoplasmose et des hémopathies malignes.

- Toxoplasmoses bénignes
- toxoplasmoses graves à évolution aigue.

1°) Toxoplasmoses bénignes

Caractérisées le plus souvent par des adénopathies cervicales accompagnées de fièvre pendant une semaine et d'asthénie importante . On peut administrer chez l'adulte pendant trois semaines:

- soit spiramycine: 3g/jour, associée à un sulfamide 3 à 4 g/j d'adiazine par exemple.
- soit de la déméthylchlortétracycline: 600 mg/jour; chez l'enfant 10 mg par Kg et par jour.

Dans de telles formes l'association simultanée ou successive de spiramycine, de sulfamides et de déméthylchlortétracycline permet d'obtenir généralement une guérison rapide. La pyriméthamine, ainsi que les sulfamides retards ne sont pas conseillés dans ce cas.

2°) Toxoplasmoses graves

Il s'agit d'un tableau fébrile sévère avec adénites diffuses et manifestations cutanées ou viscérales multiples.

.../...

L'évolution se fait parfois vers la mort. On utilise :

- La pyrimithamine per Os: chez l'adulte 200mg le premier jour, 500mg les jours suivants pendant 3 à 6 semaines, en surveillant la numération globulaire étroitement (numération des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes), et en associant 10 mg par jour d'acide folique.Chez l'enfant, le premier jour 2 mg par Kg, les jours suivants 1 mg par Kg sans dépasser 25 mg.

- Les sulfamides de préférence en perfusion au moins pendant la première semaine.

- Chez l'adulte 6g par jour de solumédine pendant la première semaine.

- Chez l'enfant 0,2g par jour de solumédine.

A partir de la deuxième semaine, si l'état général est meilleur, on revient à la voie orale. On donne chez l'adulte 4 g d'adiazine par jour et chez l'enfant 0,1g par Kg et par jour.

- La déméthylchlortétracycline sera donnée:

- soit d'emblée dès le premier jour, associée aux deux autres médicaments, si la gravité de l'état l'exige.

- soit en relais des sulfamides ou de la pyriméthamine à partir de la troisième semaine, chez l'adulte on donne 6 comprimés de 150 mg par jour , chez l'enfant 15mg par Kg et par jour, en adjoignant au traitement des vitamines du groupe B et des bacilles lactiques.

.../...

Le traitement devra être prolongé au moins pendant 6 semaines: 3 semaines pendant lesquelles deux ou trois anti-toxoplasmiques sont associés; les trois semaines suivantes un ou deux anti-toxoplasmiques seulement sont administrés.

Tels, sont les traitements de la toxoplasmose couramment utilisés. En général, ils permettent d'obtenir la guérison. Il est indiqué d'y avoir recours systématiquement, chaque fois que le diagnostic de toxoplasmose est posé au cours d'une hémopathie maligne. On peut ainsi éviter l'évolution grave, voire mortelle, que prend parfois la parasitose dans ces circonstances.

II) Thérapeutique de la maladie maligne

Le problème qui se pose est le suivant: doit-on modifier le traitement de la maladie maligne, notamment l'utilisation de la radiothérapie et de la chimiothérapie, puisqu'elles jouent un rôle favorisant dans l'aggravation de la toxoplasmose.

Il est difficile de répondre de façon catégorique. Lorsque la toxoplasmose parait bénigne, il est préférable de poursuivre le traitement de l'affection maligne. Lorsque les signes présentés par le malade peuvent être interprétés comme la traduction d'une toxoplasmose grave, il est préférable de suspendre ce traitement et de le reprendre seulement lorsque la parasitose parait être dominée et évoluer favorablement.

.../...

En fait, le choix est difficile et doit tenir compte de la nature et de la gravité de la maladie maligne. En outre il est souvent difficile, voire impossible de déterminer si les manifestations sévères traduisent la parasitose ou l'hémo-lymphoréticulopathie. Enfin, il faut bien reconnaitre que le traitement de la toxoplasmose est encore bien incertain: dans notre deuxième observation un traitement antibiotique à base de pénicilline et de colistine a permis d'obtenir la régression des manifestations sévères présentées par le malade.

C O N C L U S I O N S

+++==========OOO==========+++

C O N C L U S I O N S

Les conséquences thérapeutiques et évolutives de l'association de la toxoplasmose et des hémolymphoréticulopathies malignes sont importantes. De plus les rapports qui existent entre ces affections présentent un intérêt particulier.

Les deux observations que nous avons présentées permettent d'envisager ces différents problèmes.

1°) Le diagnostic entre certaines toxoplasmoses sévères et les hémolymphoréticulopathies malignes est parfois difficile. La similitude clinique entre les deux affections, l'absence de caractères hématologiques et anato-pathologiques spécifiques de la parasitose, rendent sa mise en évidence difficile lors d'une association et peuvent conduire à des erreurs de diagnostic. Dans certains cas (et c'est celui de notre première observation) l'aspect anatomique d'un ganglion toxoplasmique fait porter le diagnostic de lymphosarcome. Dans d'autres il simule une maladie de HODGKIN. A défaut de la mise en évidence du parasite qui est relativement rare, le diagnostic de la toxoplasmose reste donc essentiellement sérologique. Or, la mise en évidence d'anti-corps spécifiques à des taux significatifs comporte certaines limites: c'est ainsi qu'au cours d'une hémolymphoréticulopathie

.../...

maligne et de son traitement la dépression des mécanismes immunologiques peut provoquer une diminution de ce taux et faire méconnaitre la parasitose.

2°) La fréquence de cette association est relativement faible si on se base sur les faits actuellement connus, mais elle reste encore difficile à préciser. La difficulté du diagnostic entre les deux affections, la possibilité de rechute d'une toxoplasmose latente ancienne, la baisse de l'immunité au cours de cette association et le fait que la recherche de la parasitose est loin d'être toujours pratiquée, sont autant de facteurs, qui font qu'un recul est encore nécessaire avant d'avoir une bonne estimation de cette fréquence.

3°) Le développement d'une toxoplasmose au cours d'une hémolymphoréticulopathie maligne ou d'un cancer est facilitée par la diminution des résistances immunitaires. Cette dépression est connue au cours de la maladie de HODGKIN. Elle est accentuée par la thérapeutique anti-neoplasique.

4°) La parasitose est en général diagnostiquée alors que l'hémolymphoréticulopathie maligne est déjà connue. Cependant il peut arriver qu'elle évolue d'emblée ou même qu'elle précède l'affection maligne. Ce fait permet de poser le problème du rôle "facilitant" ou "déclenchant" de la toxoplasmose.

..../...

L'intérêt de notre deuxième observation, résulte de la précession apparente de la parasitose avec localisation probable de la toxoplasmose et de la maladie de HODGKIN au niveau du même ganglion. Mais il serait exagéré d'en tirer la conclusion que la parasitose favorise l'évolution de la maladie maligne.

5°) Il est nécessaire d'entreprendre le traitement de la toxoplasmose dès que son diagnostic est probable. On pourra peut-être ainsi éviter les accidents neurologiques et myocardiques sévères, parfois mortels, dûs à cette infection. Ce traitement est essentiellement à base de sulfamides (sulfaméthazine, sulfapyrazine etc...) et d'antibiotiques (spiramycine, déméthylchlortétracycline).Les corticoïdes peuvent être utilisés éventuellement. Le traitement de la maladie maligne est poursuivi ou interrompu de façon transitoire suivant la gravité de la toxoplasmose. En fait cette gravité est difficile à attribuer à la seule parasitose.

Alors que la survie prolongée ou la guérison de certaines hémolymphoréticulopathies malignes peuvent aujourd'hui être espérées, il nous paraît important d'étudier avec plus de précisions les infections qui sont susceptibles de compromettre ces résultats. La toxoplasmose est au premier rang de celles-ci.

BIBLIOGRAPHIE

1 - BARLOTHA (F.M.), OCLOI (M), NEY (H.C.), ULTMAN (J.L.)-

Toxoplasmosis Lymphoma or both .
Ann. Intern. Méd. 1969, 70, 517-528.

2 - BAUFINE (M), DUCROQ, COUZINEAU (P), POULAIN (C), BLATUSI (C.h.).

Aspect hématologique de la toxoplasmose acquise
G.M. de France, 1972, T 79 n° 5.

3 - BERNARD (J), BOIRON (M), LEVY (J.P.), DESMONTS (G), RIPAULT (J).

Toxoplasmose généralisée associée à une Leucémie aigue. Nouv. revue Franç. hémat. 1962, 2, 910-914.

4 - BRAHIC (J), DELMONT (J), LAUGIER (M), LIEUTAUD (R), HEVILLET G. MIGNARA (P).

A propos de deux cas de toxoplasmose acquise de l'adulte jeune.- Marseille Méd. 1963, 100, 749-752.

5 - CASAZA (A.B.), DUVALL (G.P.), CARBONL (P.P).

Summay of infection complication occuring in patient with Hodgkin's disease.- Cancer Res 1966, 26, 1290.

6 - CASSI -

Toxoplasmosis Linfoghiandolare a linfogranuloma di-Hodgkin.- Policlino 1966, 73, 1225-1234.

7 - CHAUVERCNE (J), MEUJE (C), BOISSEAU (M), HOERNI (P).

Lymphoréticulopathies malignes et Toxoplasmose
Sem. Hop. de Paris 1969, 45, 2816-2871.

8 - COHEN (S.N)

Toxoplasmose chez des patients sous thérapeutique immunosuppressive.- J.A.M.A. 26 Janvier 1970, 211 N° 4, 657-660.

.../...

9 - CONOLLY (C.S)

Hodgkin's disease associated with Toxoplasma gondii
Arch. Inter. de Méd. 1963, 112, 393-396.

10- CHAUVERGNE (J), MEUJE (C), JOIGNY (Ch de), BOERNI (D).

Présentation d'un cas de toxoplasmose associée à une maladie de Hodgkin.
Bordeaux Med. 1963, 1 , 1816-1817.

11- CHEEVER (A.W), VALSAMIS (M.P), RABSON (A.S).

Nécrotising toxoplasmic encéphalitis and Herpetic pneumonia complicating treated Hodgkin's disease
New England J. Med. 1965, 272, 26-29 .

12- ESCANDE-

Le problème de la toxoplasmose acquise au cours des maladies malignes.- Presse Méd. 1969, 77 , 1244.

13- FIERE (D).

Toxoplasmose intracérébrale au cours de la maladie de Hodgkin à évolution grave.
Lyon Méd. 1970, n° 21, 1067-1072.

14- FINCKH (E.S.)

Intercurent infection with toxoplasma organisms found in the bone marrow of a patient with advanced Réticulo sarma.- Méd. J. Aust 1954, 2 , 965-967.

15- FRENKEL

Pathognosis of Toxoplasmosis and of infections with organisms ressembling toxoplasma.
Am; Ny. Acad. Sci, 1956, 64 , 215.

.../..

16 - GRANDJEAN (L.C).

Toxoplasmosis and Malignant tumor.
Nord Méd. 1956, 56 , 1423 .

17 - HEMSATH (F.A.), PINKERTON (H).

Disseminated cytomegalia inclusion disease and disseminated Toxoplasmosis in an adult with myeloïd Toxoplasma .
Amer. J. Clin. Path. 1956, 26 , 36 .

18 - HAROLD (C), NEU.

Toxoplasmose, complication des affections malignes
Revue de médecine n°9,Mars 1971.

19- HOOFT (C), DELBEKE (M.H.), LANNO (R).

Leucémie et toxoplasmose.
Arch. Franç. de pédiatrie 1962, 1201-1212.

20 - MUTZ (I).

Différentiel diagnosis of malignant lymphoma in Childhood. Coexistence of Hodgkin's disease and Toxoplasmosis.- Vienklin Wschr 1969, 81, 917-920.

21 - LELONG (M), BERNARD (J), DESMONTS (C), COUVREUR.

La toxoplasmose acquise: étude de 227 observations
Arch. Franç. de pédiatrie 1960, 17, 281.

22 - LEMAIRE(A), DEBRAY (J), BLANCHON (P), YOUKIM YEAN.

Aspects ganglionnaires et sanguins de la Toxoplasmose acquise de l'adulte (à propos de 14 observations personnelles).
Bull. Mem. Soc. Méd. Hop. Paris 1965, 116, 335-351.

.../...

23 -MAFART (Y), PERENI (J), THOMAS (J), SACNET (H), ZIMMER (H).

Toxoplasmose acquise de l'adulte jeune (à propos de 10 observations).
Marseille Méd. 1967, 104, 199-213.

23 bis- MAFART (Y), PERENI (J), THOMAS (J), REVIL (H), SACNET (H)

Notre expérience clinique de la toxoplasmose acquise (à propos de 21 observations chez des adultes jeunes)

23 ter- MAFART (Y), LAUCIER (Mme), THOMAS (J), SACNET (H), REVIL H.

Intérêt de l'empreinte ganglionnaire dans le diagnostic de la Toxoplasmose acquise.

24 - MAFART (Y), LAUCIER (Mme), THOMAS (J), CHASTEL (C), REVIL (H), SACNET (H).

Toxoplasmose et biopsie ganglionnaire (à propos d'une observation).
Marseille Méd. 1968, 105, 253-255.

25 -MARIONI (F), LAZZARO (G).

Su un caso di Toxoplasmosi umana in sogette con reticulo-sarcoma. - Parasitologie 1960, 2 , 221.

26 - PIQUET (M), CHRISTOL (D), FILISPI, PASQUIER (C), BOUSSER (J)

La toxoplasmose ganglionnaire acquise de l'adulte
Semaine de Hôp. de Paris 1966, n°40, 1251-1261.

27 - REYNOLDS (E.S.), WALLS (K.W.), PFEILLER (R.I).

Toxoplasmose généralisée faisant suite à une transplantation rénale.
Arch. Inter. de Méd. 1966, 118, 401-405.

.../...

28 - ROUTIER (G)

La toxoplasmose ganglionnaire acquise de l'adulte (à propos de 6 observations)
Presse Méd. 1962, 70 , 2325-2328.

29 - SIMON (G), BOISSEAU (H), CHAUVERGNE (J), LOEPNI (P), DE JOIGNY (Ch), LETRENT (R), MANDOUL (R), VERDAUCUER (P).

Toxoplasmose et lymphoréticulopathies malignes.
Bordeau Méd., 1969 (2) (S) 1169-1179.

30 - THEOLOGIDES (A)

Cerebral toxoplasmosis in multiple myeloma.
An. Inter. de Méd. 1966, 64, 1071-1074.

30 bis- THOMAS (J), SACNET (H), REVIL (F), CHASTEL (C), MAFART (Y).

Biologie clinique des toxoplasmoses acquises.

31 - VERMEIL (C)

Contribution à l'étude expérimentale de la relation entre la toxoplasmose et le cancer.
Bull. Soc. Path. exot 1969, 62 , 516-522.

32 - VIETZKE (W.M.)

Toxoplasmosis complicating malignancy. Exp a the national cancer institute.
Cancer 1968, 21, 816-817.

.../...

33 - VOGEL (L.L), LUNDE (M.N.)

Toxoplasma serology in patient with matignant diseases of the reticulo-endothelial system.
Cancer 1969, 23 , 614- 618.

34 - WERTLAKE (P.T)

Fatal toxoplasma myocarditis in adult patient with acute lymphatic leukemia.
New England J. Med. 1965, 273 , 438-440 .

§